

REACTION OF BLOOD SYSTEM ON HYPOXIC HYPOXIA AND HEMATOPOIETIC STEM CELL CIRCULATION

Nikolsky I.S.

РЕАКЦИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ НА ГИПОКСИЧЕСКУЮ ГИПОКСИЮ И ЦИРКУЛЯЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК



Ореди многих механизмов адаптации организма к недостатку кислорода одним из главных является усиление кроветворения, в значительной мере обуславливающее повышение кислородной емкости крови.

Еще при первых горных восхождениях в конце позапрошлого века было обнаружено увеличение в крови альпинистов количества эритроцитов и гемоглобина [1-4]. Причем если в начальный период действия гипоксической гипоксии повышение количества эритроцитов и содержания гемоглобина обусловлено перераспределением крови между отдельными органами, выходом ее из депо и сгущением, то уже через несколько дней пребывания в среде с пониженным pO_2 развивается истинная полицитемия с гиперплазией костного мозга, ретикулоцитозом и другими признаками активации кроветворения [5-7].

Стимуляция кроветворения происходит также и при ступенчатой адаптации организма к гипоксической среде. Так, в процессе выдерживания крыс в барокамере на "высоте" 2000-7000 м (pO_2 — 124-69 мм рт.ст.) по 6 часов в сутки в течение 20-30 дней количество эритроцитов возросло на 15,2%, а содержание гемоглобина — на 11% [7]. Рост количества гемоглобина и эритроцитов в результате повторных подъемов в барокамере животных и

людей отмечен и многими другими авторами [8].

У людей, совершающих полеты на высоте около 3400 м по 60-90 часов в месяц, увеличивалось количество ретикулоцитов. Повышение количества этих клеток наблюдалось и у собак, которых помещали в барокамеру на "высоту" 7620 м пять дней в неделю ежедневно по 5 часов в течение 2-х недель [1].

Разработан метод интервальной гипоксической тренировки (ИГТ), когда на организм осуществляется воздействие гипоксической гипоксии, которая возникает в результате вдыхания воздуха со сниженным до 9-14% содержанием кислорода при нормальном давлении. В результате курса ежедневных ИГТ из 15-18 сеансов содержание гемоглобина увеличилось на 6,8% (с 141,3 г/л до 150,3 г/л), а количество эритроцитов возросло на 5,1% (с 4,62 г/л до 4,87 млн/мм³).

Количество эритроцитов и гемоглобина увеличивалось в крови крысят, мышат и козлят, вскармливаемых подвергнутыми периодической гипоксии самками (ежедневный 6-часовой "подъем" на 5000-7000 м), что может свидетельствовать о выработке эритропоэтина или факторов, его индуцирующих, в данных условиях [10].

Существенное повышение уровня эритропоэтина в периферической крови людей наблюдали в результате действия гипобарической периодической гипоксии (ГПГ), создаваемой в гипобарической камере (3 ч. в день, 5 дней в нед., 4 недели). Однако при этом не отметили увеличения в крови количества гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов. При менее интенсивной ГПГ (2 ч. ежедневно в течение 14 дней, 4100 м) не происходит изменения ни одного из вышеупомянутых показателей, включая количество эритропоэтина [11-14].

В результате действия нормобарической периодической гипоксии на велосипедистов ежедневно после каждого этапа гонки (5 мин. вдыхания воздуха с содержанием кислорода 12,6% — 5 мин. дыхания обычным воздухом — еще одно повторение цикла, всего 20 мин.) происходило лишь слабое, на уровне тенденции увеличение содержания в крови эритропоэтина, но количество эритроцитов и ретикулоцитов не отличалось от нормальных показателей [15].

Представленные данные трудно оценивать. Из экспериментов на мышах известно, что острая гипобарическая гипоксия (каме-

НИКОЛЬСКИЙ И.С.
ГУ "Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины", г. Киев

УДК: 616-001.8+611.018.1:611.013

РЕАКЦІЯ СИСТЕМИ КРОВІ НА ГИПОКСИЧНУ ГИПОКСИЮ ТА ЦИРКУЛЯЦІЯ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

Нікольський І.С.
В огорі наведено дані про гематологічні механізми адаптації організму людини до гіпоксії. Звертається увага на те, що одним з головних механізмів підтримання гомеостазу в умовах гіпоксії є використання кістково-мозкового резерву та підсилення кроветворення за участі гемопоетичних стовбурових клітин та цитокінів. Представлено дані про різноплановий вплив гострої, хронічної та періодичної гіпоксії на вміст у периферичній крові еритроїдних елементів та стовбурових клітин, що відзначаються різним поверхневим фенотипом. Вважається, що різні методи гіпоксичного тренування можуть у майбутньому ширше використовуватися для підвищення резистентності організму людей, які перебувають у нефізіологічних умовах кисневого забезпечення.

REACTION OF BLOOD SYSTEM ON HYPOXIC HYPOXIA AND HEMATOPOIETIC STEM CELL CIRCULATION

Nikolsky I.S.
In review the data on hematologic mechanisms of adaptation of human organism to hypoxia are shown. It was marked that one of the main mechanisms of homeostasis maintaining under hypoxic conditions consists in the use of bone marrow reserve and hematopoiesis forcing involving HSCs and cytokines. The data on diverse effects of acute, chronic and periodic hypoxia on the peripheral blood erythroid and stem cell number with different surface phenotype were given. It is considered that in the future the different methods of hypoxic training may be increasingly used to improve the resistance of the organism of people who are staying under non-physiologic conditions of oxygen supply.

© **Нікольський І.С.** СТАТТЯ, 2012.

ра с 0,4 атм. в течение 1, 2, 3 и 4 часов) уже через 1 час приводит к существенному увеличению общего количества мРНК эритропоэтина в почках. Правда, нужно учитывать, что прерывание действия гипоксии приводит к быстрому уменьшению уровня мРНК [16].

Совершенно очевидно, что осмысление механизма действия гипоксии на организм невозможно без учета данных о циркуляции стволовых клеток. Изучение количества стволовых кровяных клеток у мышей после 3-дневной ступенчатой экспресс-тренировки на "высоте" 8000 м показало, что количество селезеночных КОЕ_с в периферической крови и костном мозге существенно увеличивается, а в селезенке уменьшается, что свидетельствует о перераспределении стволовых клеток при гипоксическом режиме [17].

После пребывания здоровых добровольцев в течение недели на высоте 1700 м в период активных занятий спортом в их крови значительно возрастало количество клеток-предшественников: CD34⁺, CXCR-4⁺ и в некоторой степени клеток положительных по CD34 и CD31, а также по CD34 и CD133 [18].

Возможно, что значительный вклад в мобилизацию стволовых клеток вносит физическая нагрузка. Показано, что после бега на марафонскую дистанцию в крови спортсменов возрастает количество CD34⁺-клеток, а также ряда цитокинов: ИЛ-6, КОЕ-Г и flt-3-лиганда [19]. После супрамаксимальной нагрузки в периферической крови гребцов увеличивалась фракция незрелых ретикулоцитов, удваивалось количество CD34⁺- и AC133⁺-клеток. Еще более значительно возрастало количество эритроцитарных бурсообразующих единиц и гранулоцитарно-моноцитарных колониеобразующих единиц. При этом в плазме спортсменов значительно повышалась концентрация кортизола, эластазы нейтрофилов, flt-3-лиганда, фактора роста гепатоцитов, VEGF, трансформирующего фактора роста — бета1; однако уменьшалось содержание эритропоэтина [20]. По мнению авторов, указанные изменения являются следствием выраженной тканевой гипоксии, развивающейся при супрамаксимальной физической нагрузке.

В литературе встречаются данные и противоположного характера. Так, пребывание в течение 12 дней на высоте более 3000 м приводило к увеличению количества эритроцитов и тромбоцитов, но в то же время сопро-

вождалось снижением содержания в крови гемопоэтических стволовых клеток и циркулирующих эндотелиальных клеток и эндотелиальных клеток-предшественников [21].

Таким образом, представленные данные чрезвычайно разноплановы, отрывочны и подчас противоречивы. Не вызывает сомнения факт повышения активности кроветворения при хронической гипоксической гипоксии. Острая гипоксия, моделируемая в эксперименте разными способами, по-видимому, стимулирует систему крови в меньшей степени и, главным образом, за счет мобилизации костномозгового резерва. Периодическая гипоксия, воздействующая на людей, также стимулирует кроветворение, поразному влияя на содержание в периферической крови эритроидных элементов, эритропоэтина и гемопоэтических стволовых клеток с определенным поверхностным фенотипом. Имеющиеся данные позволяют предполагать, что усовершенствование режимов периодических тренировок позволит повысить резистентность людей, находящихся в условиях нефизиологического кислородного обеспечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ван Лир Э., Стикней. Гипоксия. — М.: Медицина, 1967. — 366 с.
2. Колчинская А.З. Недостаток кислорода и возраст. — К.: Наукова думка, 1964. — 291 с.
3. Сиротинін М.М. До еволюції дихальної функції крові // Фізіол. ж. — 1969. — Т. 5, № 2. — С. 193-199.
4. Коржув П.А. Гемоглобин: Сравнительная физиология и биохимия. — М.: Наука, 1964. — 286 с.
5. Reynafazje C., Berlin N.I., Lawrence J.H. Red cell span in acclimatization to altitude // Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. — 1954. — Vol. 87, № 1. — P. 101-102.
6. Hurtago A. Animals in high altitudes: resident man // Handbook of Physiology. Sect. 4. Adaptation to environment. — Washington. Amer. Physiol. Soc., 1964. — P. 843-859.
7. Дударев В.П. Роль гемоглобина в механизмах адаптации к гипоксии и гипероксии. — К.: Наукова думка, 1979. — 152 с.
8. Малкин В.Б., Гиппенрейтер Е.Б. Острая и хроническая гипоксия. — Проблемы космической биологии. — М.: Наука, 1977. — Т. 35. — 320 с.
9. Grant W.C. Influences of anoxia of alactating rat on the blood of normal baby rats // Amer. J. Physiol. — 1952. — Vol. 171, № 3. — P. 728.
10. Stickney J.C., Browne T.L., Van Liere E.J. Erythropoietin in goats at stimulated high altitude // The physiological effects of high altitude. — Oxford - London - New York - Paris: Pergamon Press, 1964. — P. 87.

11. Abellan R., Remacha A.E., Ventura R., Sarda M.P., Segura J., Rodriguez F.A. Hematologic response to four weeks of intermittent hypobaric hypoxia in highly trained athletes // Haematologica. — 2005. — Vol. 90, № 1. — P. 126-127.

12. Abellan R., Ventura R., Remacha A. E., Rodriguez F. A., Pascual S. A., Segura J. Intermittent hypoxia exposure in a hypobaric chamber and erythropoietin abuse interpretation // J. Sports Sci. — 2007. — Vol. 25, № 11. — P. 1241-1250.

13. Banfi G. Reticulocytes in sports medicine // Sports Med. — 2008. — Vol. 38, № 3. — P. 187-211.

14. Gore C.J., Rodriguez F.A., Truijens M.J., Townsend N.E., Stray-Gundersen J., Levine B.D. Increased serum erythropoietin but not red cell production after 4 wk of intermittent hypobaric hypoxia (4.000-5.500 m) // J. Appl. Physiol. — 2006. — Vol. 101, № 5. — P. 1386-1393.

15. Villa J.G., Lucia A., Marroyo J.A., Avila C., Jimenez F., Garcia-Lopez J., Earnest C.P., Cordova A. Does intermittent hypoxia increase erythropoiesis in professional cyclist during a 3-week race? // Can. J. Appl. Physiol. — 2005. — Vol. 30, № 1. — P. 61-73.

16. Schuster S.J., Wilson H.J., Erstev A.J., Caro J. Physiologic regulation and tissue localization of renal erythropoietin messenger RNA // Blood. — 1987. — Vol. 70, № 1. — P. 316-318.

17. Тулебеков Б.Т., Норимов А.Ш. Стволовые клетки, Т- и В-лимфоциты при острой гипоксии // БЭБиМ. — 1980. — С. 215-217.

18. Thiess H.D., Adam M., Greie S., Schobersberger W., Humpeler E., Franz W.M. Increased levels of circulating progenitor cells after 1-week sojourn at moderate altitude (Austrian moderate altitude study II, AMAS II) // Respir. Physiol. Neurobiol. — 2008. — Vol. 160, № 2. — P. 232-238.

19. Bon Signore M.R., Morici G., Santoro A., Pegano M., Cascio L., Bonnanno A., Abate P., Mirabella F., Profita M., Insalaco G., Giolia M., Vignola A.M., Majolino J., Testa U., Hogg J.C. Marathon runners show increased circulating CD34⁺ cell counts and postexercise release of interleukine-6 (IL-6), granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and age-3 ligand // J. Appl. Physiol. — 2002. — Vol. 93. — P. 1691-1697.

20. Morici G., Zangla D., Santoro A., Pelosi E., Petrucci E., Gioia M., Bonnanno A., Profita M. et al. Supramaximal exercise mobilizes hematopoietic progenitors and reticulocytes in athletes // Am. J. Physiol., Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2005. — Vol. 289, № 5. — P. 496-503.

21. Mancuso P., Peccatori F., Rocca A., Calleri A., Antoniotti P., Rabascio C., Saronni L., Zorrino L., Sandri M.T., Zubani A., Bertolini F. Circulating endothelial cell number and viability are reduced by exposure to high altitude // Endothelium. — 2008. — Vol. 15, № 1. — P. 53-58.

Надійшла до редакції 29.08.2011.